

ARTÍCULO DE REVISIÓN

¹ Professor of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru

² Editor-in-Chief, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia

Conflict of interest disclosure: No conflict of interest to report.

Artículo recibido el 23 de abril de 2016 y aceptado para publicación el 3 de mayo de 2016.

Correspondence:

✉ jpachecoperu@yahoo.com

ZIKA VIRUS - A NEW CHALLENGE FOR OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

José Pacheco-Romero, MD, PhD, MSc, FACOG^{1,2}

ABSTRACT

The Zika virus has spread rapidly in the Americas since its first identification in Brazil in early 2015. The Zika virus is transmitted by *Aedes* mosquitoes and by sexual relations. It has been found in humans' blood, saliva, urine, semen, amniotic fluid. Zika infection lasts only a few days, and signs and symptoms present in only about 20% of people are typically mild. The Zika virus has been considered a teratogen that causes microcephaly and other serious brain anomalies as it may invade fetal nerve cells and disrupt brain development. It has also been related to Guillian-Barré syndrome and to an autoimmune syndrome called acute disseminated encephalomyelitis, or ADEM. A review is done on the Zika virus transmission, perinatal problems and prevention in women of reproductive age, during pregnancy and labor, and fertility treatments, as well as strategic preventive considerations implemented in Peru.

Keywords: Zika Virus; *Aedes aegypti*; Fetal Microcephaly; Fetal Anomalies.

VIRUS ZIKA - UN NUEVO RETO PARA LOS GINECÓLOGOS Y OBSTETRAS

RESUMEN

El virus zika se ha extendido rápidamente en las Américas desde su identificación en Brasil a principios de 2015. El virus es transmitido por los mosquitos *Aedes* y por relaciones sexuales. Se le encuentra en el ser humano en sangre, saliva, orina, semen y líquido amniótico. La infección por zika dura solo unos días, y los signos y síntomas presentes en solo 20% de personas son por lo general leves. El virus zika ha sido considerado como un teratógeno que causa microcefalia y otras anomalías graves del cerebro, porque parece invadir las células nerviosas fetales y perturbar el desarrollo del cerebro. También se le ha relacionado al síndrome de Guillian-Barré y a un síndrome autoinmune llamado encefalomiелitis diseminada aguda o ADEM. Se presenta una revisión sobre el virus zika, la transmisión del virus, los problemas perinatales y su prevención tanto en mujeres en edad reproductiva, en el embarazo y parto, así como en tratamientos de infertilidad, y las estrategias preventivas implementadas en el Perú.

Palabras clave: Virus Zika; *Aedes aegypti*; Microcefalia fetal; Anomalías fetales.



A SHORT HISTORY OF ZIKA VIRUS INFECTION

The International Journal of Clinical Practice has recently published Zika: where it has been, where it is going, and how to stop it⁽¹⁾. We read that over the past few decades, emerging and re-emerging infectious diseases have provided insights into the dynamic complexity of the host-pathogen interface. By late 2012, at least 219 human viral species were recognized, and three to four new human viruses are discovered annually⁽²⁾.

The Zika virus was first identified in pyrexial rhesus monkeys in 1947, in Zika forest, a Uganda, East Africa forest; then it was found in *Aedes africanus* mosquitoes in 1948 and in humans in 1952 in Uganda and the United Republic of Tanzania⁽³⁾. Initially the virus was confined to Africa and Asia but subsequently it spread to French Polynesia in 2013-2014, and other Pacific Islands. Then, this viral disease has spread to other regions in Africa, the Americas, Asia and the Pacific. There are separate African and Asian lineages of the virus⁽⁴⁾, and the latter strains have caused the outbreaks in the Pacific and the Americas⁽⁵⁾.

In March 2015, several patients developed mild fever, rash, conjunctivitis and arthralgia in Rio Grande do Norte from Northeastern Brazil, and as November 2015 three deaths were attributed to Zika in Brazil, including a newborn with microcephaly⁽⁶⁾. The Brazilian outbreak would have occurred during a sporting event in Rio de Janeiro where teams from French Polynesia, New Caledonia, Cook Islands and Eastern Island participated⁽⁷⁾.

The virus has been spreading throughout the Western Hemisphere at a rapid rate. In the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) practice advisory, pregnant women are asked to consider postponing travel to areas where Zika virus transmission is ongoing: Brazil, Colombia, El Salvador, French Guiana, Guatemala, Haiti, Honduras, Martinique, Mexico, Panama, Paraguay, Suriname, Venezuela, and the Commonwealth of Puerto Rico⁽⁸⁾.

As of April 13, 2016, American places with active Zika virus transmission are Mexico, The Caribbean and the north of South America. Peru, Chile, Argentina and Uruguay are not included⁽⁹⁾. And in continental USA the mosquito *Aedes aegypti* is

UNA HISTORIA CORTA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA

La revista *International Journal of Clinical Practice* ha publicado recientemente el artículo Zika: dónde ha estado, dónde va y cómo detenerlo⁽¹⁾. Leeremos que, en las últimas décadas, las enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes han proporcionado una visión de la complejidad dinámica de la interfaz huésped-patógeno. Para finales de 2012, se ha reconocido por lo menos 219 especies de virus humanos, y se descubre anualmente tres nuevos virus en el hombre⁽²⁾.

El virus zika fue inicialmente identificado en monos macacos febriles, en 1947, en los bosques de Zika, Uganda, África del este. Luego se le encontró en mosquitos *Aedes africanus*, en 1948, y en los seres humanos en 1952 en Uganda y la República Unida de Tanzania⁽³⁾. Inicialmente, el virus estuvo confinado al África y Asia, pero posteriormente se diseminó en la Polinesia Francesa en los años 2013-2014 y en otras islas del Pacífico. Desde entonces, esta enfermedad viral se ha extendido a otras regiones de África, las Américas, Asia y el Pacífico. Hay diferentes linajes africanos y asiáticos del virus⁽⁴⁾, y las cepas de este último han provocado los brotes en el Pacífico y las Américas⁽⁵⁾.

En marzo de 2015, varios pacientes desarrollaron fiebre moderada, erupción, conjuntivitis y artalgia en Rio Grande del noreste de Brasil noreste y en noviembre 2015 tres muertes fueron atribuidas al zika en Brasil, que incluyeron un recién nacido con microcefalia⁽⁶⁾. El brote brasileño habría ocurrido durante un evento deportivo en Río de Janeiro, donde participaron equipos de Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, las Islas Cook y la Isla Oriental⁽⁷⁾.

El virus se ha diseminado en todo el hemisferio occidental a un ritmo rápido. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda a las mujeres embarazadas posponer viajes a zonas donde existe transmisión del virus zika: Brasil, Colombia, El Salvador, Guayana Francesa, Guatemala, Haití, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Surinam, Venezuela y el territorio libre asociado de Puerto Rico⁽⁸⁾.

Hasta el 13 de abril de 2016, los sitios de América con transmisión activa del virus zika eran México, el Caribe y el norte de la América del Sur.



present in a broader range extending from the southern states to central and eastern states, having enlarged its presence from 12 to 30 states. Recommendation is the states to be ready for maybe hundreds of thousands of cases of Zika, with main concern on Puerto Rico. The mosquito *Aedes aegypti* was eradicated from Chile in 1963, but it has recently been found (18 April 2016) in Arica, Chile, and preventive measures have been implemented⁽¹⁰⁾.

VIRUS TRANSMISSION

The Zika virus is transmitted by *Aedes* mosquitoes⁽³⁾ (*Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Brazil)⁽¹¹⁾, the same mosquitoes that spread dengue, chikungunya and yellow fever. Other *Aedes* genus mentioned include *Ae. africanus*, *Ae. hensilli*, *Ae. polynesiensi*, *Ae. luteocephalus*⁽¹⁾.

The virus has been found in saliva and urine, but is also transmitted by semen⁽¹²⁾ and amniotic fluid⁽¹³⁾. Due to the singularity of Zika virus transmission in recent years the idea of sexual transmission is currently considered as important or more important than the mosquito transmission⁽¹⁴⁾.

Other ways of transmission are of concern. Asymptomatic blood donors have been found positive by PCR. Transplacental infection⁽¹⁵⁾, i.e. perinatal or vertical transmission, has been considered because in Brazil the thousands of infected cases in 2015 correlated with an exponential increase in newborns with microcephaly characterized by abnormally small head and impaired brain development^(15,16). The virus has been detected by amniocentesis⁽¹⁾.

Sexual transmission was reported in Texas in February 2016^(17,18). The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) on April 14 reported the first known case of sexual transmission of the Zika virus from male to male⁽¹⁹⁾.

Adaptive changes during the evolution of the virus have been encountered, including recombination events and modifications in protein glycosylation patterns⁽²⁰⁾. The virus has had the ability to adapt to *Ae. albopictus*, a vector that has spread to 36 States in the USA and to many countries in Europe, Central and South America⁽¹⁾.

Air transportation is of concern as, for example, millions of departing travelers flew to the

El Perú, Chile, Argentina y Uruguay no estaban incluidos⁽⁹⁾. Y en Estados Unidos continental, el mosquito *Aedes aegypti* está presente en una región muy amplia que se extiende desde los Estados del sur a los Estados del centro y del este, habiendo ampliado su presencia de 12 a 30 Estados. La recomendación actual es que los Estados estén preparados para tal vez cientos de miles de casos de zika, con principal preocupación en Puerto Rico. El mosquito *Aedes aegypti* fue erradicado de Chile en 1963, pero recientemente ha sido encontrado (18 de abril de 2016) en Arica y se ha implementado medidas preventivas⁽¹⁰⁾.

TRANSMISIÓN DEL VIRUS

El virus zika es transmitido por los mosquitos *Aedes*⁽³⁾ (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en Brasil)⁽¹¹⁾, el mismo mosquito que propaga el dengue, el chikungunya y la fiebre amarilla. Otros géneros de *Aedes* mencionados incluyen al *Ae. africanus*, *Ae. hensilli*, *Ae. polynesiensi*, *Ae. luteocephalus*⁽¹⁾.

El virus se ha encontrado en la saliva y orina, pero también en el semen⁽¹²⁾ y el líquido amniótico⁽¹³⁾. Debido a la singularidad de la transmisión del virus zika en los últimos años, la idea de la transmisión sexual es actualmente considerada tan importante o inclusive más importante que la transmisión por el mosquito⁽¹⁴⁾.

Otras formas de transmisión son preocupantes. Se ha encontrado donantes de sangre asintomáticos positivos por PCR. Actualmente hay preocupación por la infección transplacentaria⁽¹⁵⁾, es decir, la transmisión perinatal o vertical, porque en Brasil los miles de casos infectados en el año 2015 se correlacionaron con un aumento exponencial en los recién nacidos con microcefalia, caracterizada por cabeza anormalmente pequeña y mal desarrollo del cerebro^(15,16). El virus ha sido detectado por amniocentesis⁽¹⁾.

La transmisión sexual fue reportada en Texas en febrero de 2016^(17,18). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el 14 de abril informaron sobre el primer caso conocido de transmisión sexual del virus zika de hombre a hombre⁽¹⁹⁾.

Se ha hallado cambios de adaptación del virus durante su evolución, incluyendo eventos de recombinación y modificaciones en los patrones de glicosilación de proteínas⁽²⁰⁾. El virus ha tenido



USA, Argentina, Chile, Italy, Portugal and France, where some of populations in these countries reside in areas conducive to seasonal Zika virus transmission⁽²¹⁾. In Peru, persons were infected by the Zika virus in neighboring countries, and one case of local infection has been reported.

Between October, 2013 and April, 2014 French Polynesia experienced the largest Zika virus outbreak ever described at that time. During the same period, an increase in Guillain-Barré syndrome was reported, suggesting a possible association between Zika virus and Guillain-Barré syndrome⁽²²⁾. Forty-two patients were diagnosed with Guillain-Barré syndrome during the study period, 41 had anti-Zika virus IgM or IgG, and all had neutralizing antibodies against Zika virus compared with the control group ($p < 0.0001$). Most had Zika virus IgM and experienced a transient illness in a median of 6 days before the onset of neurological symptoms. They had electrophysiological findings compatible with acute motor axonal neuropathy (AMAN) type; evolution of the disease was rapid (about 10 days), and almost one third required respiratory assistance. No patients died.

In Pernambuco, Brazil, six patients were seen last year in the emergency department and the neurology outpatient department, two with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and four with Guillain-Barré syndrome. All six patients had experienced fever and rash and some had pruritus, myalgia, arthralgia, and conjunctival hyperemia. Neurologic complications appeared 0 to 15 days later. Blood and cerebrospinal fluid molecular tests for arboviruses were positive only for Zika virus. MRI showed white matter lesions in two cases and elevated protein concentration with normal cell count in the four cases of Guillain-Barré syndrome. After hospital discharge, five patients had sustained motor dysfunction, one patient had low visual acuity, and another suffered cognitive decline⁽²³⁾. This was the first report of ADEM associated with the virus. These reports of ADEM and Guillain-Barré syndrome suggest a different mechanism; the virus is triggering an immunological response that is causing these neurological conditions.

Finally, a paper on Zika virus and birth defects published in New England Journal of Medicine by officials from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) assessed Zika virus as a

la capacidad de adaptarse al *Ae. albopictus*, un vector que se ha extendido a 36 Estados en los EE UU y muchos países de Europa, Centroamérica y Sudamérica⁽¹⁾.

El transporte aéreo es de preocupación pues millones de viajeros han volado a los Estados Unidos, Argentina, Chile, Italia, Portugal y Francia, donde algunas de las poblaciones en estos países residen en zonas estacionales propicias para la transmisión del virus zika⁽²¹⁾. En Perú, las personas se han infectado por el virus zika en países vecinos, y se ha comunicado un caso de infección local.

Entre octubre de 2013 y abril de 2014, la Polinesia Francesa experimentó el mayor brote del virus zika. Durante el mismo período, se informó un aumento en el síndrome de Guillain-Barré, lo que sugiere una posible asociación entre el virus Zika y el síndrome de Guillain-Barré⁽²²⁾. Cuarenta y dos pacientes fueron diagnosticados con el síndrome de Guillain-Barré durante el período de estudio y 41 tenían IgM o IgG anti-virus zika, y todos mostraron anticuerpos neutralizantes del virus zika en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$). La mayoría tuvo IgM anti-virus zika y experimentó una enfermedad transitoria durante una mediana de 6 días antes del inicio de los síntomas neurológicos. Así mismo, los resultados electrofisiológicos fueron compatibles con neuropatía axonal motora aguda (AMAN); la evolución de la enfermedad fue rápida (alrededor de 10 días) y casi un tercio requirió asistencia respiratoria. Ningún paciente murió.

En Pernambuco, Brasil, seis pacientes fueron vistos el año pasado en el Departamento de emergencias y el Departamento de consulta externa de Neurología, dos con encefalomyelitis aguda diseminada (ADEM) y cuatro con síndrome de Guillain-Barré. Los seis pacientes tuvieron fiebre y exantema y algunos hiperemia conjuntival, prurito, mialgia y artralgia. Las complicaciones neurológicas aparecieron 0 a 15 días más tarde. Los exámenes moleculares de sangre y líquido cerebroespinal para arbovirus fueron positivos solo para el virus zika. La resonancia (MRI) demostró lesiones en la sustancia blanca en dos casos y concentración elevada de proteína elevada con leucocitos normales en los cuatro casos de síndrome de Guillain-Barré. Después del alta hospitalaria, cinco pacientes continuaron teniendo disfunción motora, un paciente tenía



potential teratogen. The review concluded that a causal relationship exists between prenatal Zika virus infection and microcephaly and other serious brain anomalies. Evidence that was used to support this causal relationship included Zika virus infection at times during prenatal development that were consistent with the defects observed; a specific, rare phenotype involving microcephaly and associated brain anomalies in fetuses or infants with presumed or confirmed congenital Zika virus infection; and data that strongly support biologic plausibility, including the identification of Zika virus in the brain tissue of affected fetuses and infants⁽²⁴⁾.

SYMPTOMS AND COMPLICATIONS

The incubation period of Zika infection is only a few days, and signs and symptoms present in only about 20% of people are typically mild, with the most common being acute onset of fever, macular or papular rash, arthralgia, and conjunctivitis that last 2-7 days; severe disease requiring hospitalization is uncommon⁽⁸⁾.

A relation of Zika virus infection and Guillain-Barré's syndrome –a disorder in which the body's immune system attacks part of the peripheral nervous system^(22,25)– has been found. Cases of Guillain Barré syndrome-related deaths supposedly caused by Zika virus infection have been found in Colombia⁽²⁶⁾.

And scientists in Brazil have uncovered a new brain disorder associated with Zika infections in adults: an autoimmune syndrome called acute disseminated encephalomyelitis, or ADEM, that attacks the brain and spinal cord. The findings add to the growing list of neurological damage associated with Zika. Six from 151 patients infected with arboviruses developed symptoms consistent with autoimmune disorders. Of these six, four had Guillain-Barré and two had ADEM. In both ADEM cases, brain scans showed damage to white matter. ADEM symptoms typically last about six months⁽²⁷⁾.

ZIKA VIRUS AND PERINATAL PROBLEMS

Increasing epidemiologic, clinical, laboratory, and pathologic evidence supports a link between Zika virus infection during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes, including pregnancy loss, microcephaly, and brain and

disminución de la agudeza visual y otro, deterioro cognitivo⁽²³⁾. Este fue el primer informe de ADEM asociado con el virus. Estos informes de ADEM y síndrome de Guillain-Barré sugieren un mecanismo diferente; el virus desencadena una respuesta inmunológica que provoca las afecciones neurológicas.

Finalmente, un artículo sobre el virus zika y anomalías del recién nacido publicados en *New England Journal of Medicine* por funcionarios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) determinó al virus zika como un teratógeno potencial. La revisión concluyó que existe una relación causal entre la infección prenatal con el virus zika y la microcefalia y otras anomalías graves del cerebro. La evidencia utilizada para apoyar esta relación causal incluyó la infección por el virus zika durante el periodo de desarrollo prenatal consistente con las anomalías observadas, un fenotipo específico y raro que devenía en microcefalia y anomalías asociadas del cerebro en fetos o neonatos con infección congénita por el virus zika presunta o confirmada, e información que respaldaba fuertemente la plausibilidad biológica, incluyendo la identificación del virus zika en el tejido cerebral de los fetos y bebés afectados⁽²⁴⁾.

SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES

El periodo de incubación de la infección por zika es solo de pocos días, y los signos y síntomas presentes en solo 20% de las personas son generalmente leves, siendo los más comunes el inicio agudo de fiebre y erupción macular o papular, arthralgia y conjuntivitis que duran de 2 a 7 días; es infrecuente la enfermedad grave que requiera hospitalización⁽⁸⁾.

Como se ha mencionado, se ha hallado una relación de la infección del virus zika y el síndrome de Guillain-Barré, un trastorno en el cual el sistema inmunológico del cuerpo ataca parte del sistema nervioso periférico^(22,25). Se ha informado en Colombia casos de muerte relacionadas con el Síndrome Guillain Barré supuestamente causadas por infección del virus zika⁽²⁶⁾.

Y los científicos en Brasil han descubierto un nuevo trastorno del cerebro asociado con infecciones de zika en adultos: un síndrome autoinmune denominado encefalomiелitis diseminada aguda o ADEM, que ataca el cerebro y la médu-



eye abnormalities⁽²⁸⁻³⁰⁾. A retrospective analysis of the 2013–2014 Zika virus outbreak in French Polynesia identified eight fetuses and infants with microcephaly; using mathematical modeling, it was estimated that microcephaly affected approximately 1% of fetuses or infants born to women infected with Zika virus during the first trimester of pregnancy⁽³¹⁾. Among 42 Brazilian women with laboratory-confirmed Zika virus infection at any time during pregnancy who underwent prenatal ultrasonographic studies, 12 (29%) had abnormal findings, including microcephaly, intracranial calcifications, other brain abnormalities, abnormal cerebral artery flow, intrauterine growth restriction, and fetal death⁽³²⁾.

Brazil, which has registered an estimated 1.5 million Zika infections in the current outbreak, has seen 641 cases of microcephaly since October. Brazil typically reports 150 cases of microcephaly per year⁽³³⁾. By January 2016, a total of 3 530 suspected microcephaly cases had been reported, many of which occurred in infants born to women who lived in or had visited areas where Zika virus transmission was occurring⁽³⁴⁾.

And brain scans of 23 Brazilian Pernambuco state infants with microcephaly showed widespread and severe abnormalities suggesting that Zika may invade fetal nerve cells and disrupt brain development. Samples of cerebrospinal fluid were available for serologic testing in 7 of the 23 infants, and results on enzyme-linked immunosorbent assay for ZIKV IgM antibody were positive in all 7 samples⁽³⁵⁾. Zika virus may also be linked to eye abnormalities in the infant⁽¹⁵⁾.

Early reports suggest there might be adverse outcomes associated with Zika virus infection in early pregnancy: two women with Zika virus disease at <7 weeks' gestation both had pregnancy losses, with Zika virus RNA detected in products of conception, and another woman with clinical illness consistent with Zika virus disease at 7–8 weeks' gestation delivered a full-term infant with severe microcephaly⁽³⁶⁾.

Zika investigators now believe that the birth defect microcephaly and the paralyzing Guillain-Barré syndrome may be just the most obvious maladies caused by the mosquito-borne virus. Fueling that suspicion are recent discoveries of serious brain and spinal cord infections - including encephalitis, meningitis and myelitis - in

la espinal. Los resultados se añaden a la lista creciente de daño neurológico asociado al zika. Seis de 151 pacientes infectados con arbovirus desarrollaron síntomas compatibles con trastornos autoinmunes. De estos seis, cuatro tenían síndrome de Guillain-Barre y dos cursaban con ADEM. En ambos casos de ADEM, el *scan* del cerebro demostró daño a la sustancia blanca. Los síntomas de la ADEM normalmente duran alrededor de seis meses⁽²⁷⁾.

ZIKA VIRUS Y PROBLEMAS PERINATALES

Cada vez más la evidencia epidemiológica, clínica, de laboratorio y patología respalda una relación entre la infección del virus zika durante el embarazo y efectos adversos del embarazo y del recién nacido, como pérdida del embarazo, microcefalia y anomalías del cerebro y oculares⁽²⁸⁻³⁰⁾. Un análisis retrospectivo del brote del virus zika en 2013 y 2014 en la Polinesia Francesa identificó ocho fetos y recién nacidos con microcefalia; utilizando modelos matemáticos, se estima que la microcefalia afectó aproximadamente al 1% de los fetos o recién nacidos de mujeres infectadas con el virus zika durante el primer trimestre del embarazo⁽³¹⁾. En 42 mujeres brasileñas con confirmación por laboratorio de infección por virus zika en cualquier momento durante el embarazo y con estudios prenatales de ecografía, 12 (29%) tuvieron resultados anormales, como microcefalia, calcificaciones intracraneales, otras anomalías cerebrales, flujo anormal de la arteria cerebral, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal⁽³²⁾.

Brasil, que ha registrado un estimado de 1,5 millón de infecciones zika en el brote actual, ha observado 641 casos de microcefalia desde octubre. Brasil típicamente comunica 150 casos de microcefalia por año⁽³³⁾. Hasta enero de 2016, había informado un total de 3 530 casos sospechosos de microcefalia, muchos de los cuales ocurrieron en niños nacidos de mujeres que vivieron o habían visitado las zonas donde existía transmisión del virus zika⁽³⁴⁾.

Y los *scan* del cerebro de 23 niños con microcefalia en el estado de Pernambuco brasileño mostraron anomalías extensas y graves que sugieren que el zika puede invadir las células nerviosas fetales y perturbar el desarrollo del cerebro. Las muestras de líquido cefalorraquídeo disponibles para prueba serológica de 7 de los



people exposed to Zika. The suspicion that Zika acts directly on nerve cells began with autopsies on aborted and stillborn fetuses showing the virus replicating in brain tissues. Doctors also are worried that Zika exposure in utero may have hidden effects, such as behavioral problems or learning disabilities that are not apparent at birth⁽³⁷⁾.

The latency period between fetal Zika virus (ZIKV) infection and the development of changes visible with ultrasound (US) may be prolonged, and a fetal brain magnetic resonance imaging (MRI) scan might be needed to detect those changes. In addition, ZIKV RNA testing in pregnant women might be advisable for longer than currently recommended. Persistent ZIKV viremia in a pregnant woman might signal ongoing placental or fetal infection⁽³⁸⁾. In the postmortem examination for fetal neurologic examination, microscopic analysis revealed abundant apoptosis primarily affecting the intermediately differentiated postmigratory neurons in the neocortex. Early mineralization was seen in association with apoptotic neurons focally. In contrast, the well-differentiated neurons of the basal ganglia and limbic regions as well as primitive cells in the germinal matrix appeared to be unaffected. The subventricular zone and white matter showed severe volume loss with extensive axonal rarefaction and macrophage infiltrates. The highest ZIKV viral loads were found in fetal brain, with substantial viral loads in the placenta, fetal membranes, and umbilical cord.

And severe cerebral damage has been found on imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in most of 23 children with congenital infection presumably associated with the Zika virus. The features most commonly found were brain calcifications in the junction between cortical and subcortical white matter associated with malformations of cortical development, often with a simplified gyral pattern and predominance of pachygyria or polymicrogyria in the frontal lobes. Additional findings were enlarged cisterna magna, abnormalities of corpus callosum (hypoplasia or hypogenesis), ventriculomegaly, delayed myelination, and hypoplasia of the cerebellum and the brainstem⁽³⁹⁾.

CDC has developed updated interim guidance to provide preconception counseling following possible Zika virus exposure. This guidance is based

23 niños así como los resultados del análisis inmunosorbente de enzimas para anticuerpos IgM de virus zika (ZIKV) fueron positivos en todas las 7 muestras⁽³⁵⁾. El virus zika también puede estar relacionado con anomalías oculares en el niño⁽¹⁵⁾.

Los informes iniciales sugieren que los resultados adversos asociados con la infección del virus zika ocurrirían temprano en el embarazo: en dos mujeres con la enfermedad del virus zika antes de las siete semanas de gestación y que tuvieron aborto espontáneo, el ARN del virus zika fue detectado en los productos de la concepción, y otra mujer con enfermedad clínica compatible con virus zika a las 7 a 8 semanas de gestación dio a luz un niño a término con microcefalia severa⁽³⁶⁾.

Los investigadores del zika ahora creen que la microcefalia congénita y el síndrome paralizante de Guillain-Barré pueden ser solo las enfermedades más obvias causadas por el virus transmitido por mosquitos. Refuerzan tal sospecha los recientes descubrimientos de infecciones graves en el cerebro y la médula espinal -incluyendo encefalitis, meningitis y mielitis- en personas expuestas al zika. La sospecha de que el zika actúa directamente sobre las células nerviosas comenzó con autopsias de fetos abortados y mortinatos que mostraban la replicación del virus en los tejidos del cerebro. Los médicos también están preocupados de que la exposición a zika en el útero pueda tener efectos aún ocultos, tales como problemas de conducta o de aprendizaje que no son aparentes en el nacimiento⁽³⁷⁾.

El período de latencia entre la infección fetal por ZIKV y el desarrollo de modificaciones visibles con el ultrasonido (US) puede ser prolongado, y se podría necesitar imágenes de resonancia magnética (MRI) del cerebro del feto para detectar esos cambios. Además, podría ser aconsejable que las pruebas de ARN del virus ZIKV se realicen en las gestantes por tiempo más prolongado del recomendado en la actualidad. La viremia persistente de ZIKV en una mujer embarazada puede ser una señal de que existe infección placentaria o fetal⁽³⁸⁾. En el examen neurológico fetal posmórtem, el análisis microscópico reveló abundantes apoptosis que afectaban principalmente a las neuronas del neocórtex en diferenciación intermedia posmigración. La mineralización temprana fue vista asociada



on expert opinion, the limited available data on Zika virus, and knowledge about risks for other viral infections in the periconceptual period⁽⁴⁰⁾.

DIAGNOSIS

Zika virus disease can often be diagnosed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) with viral RNA genome detection in serum, urine, semen. Because viremia decreases over time, a negative RT-PCR collected 5-7 days after symptom onset does not exclude flavivirus infection and serologic testing should be performed. Commercial kits for Zika virus detection are still unpredictable.

Laboratory diagnosis is challenging because of low viremia and cross-reactivity of Zika virus antibodies with other flavivirus (including dengue) which require confirmation by neutralization assays and make rapid serologic confirmation difficult⁽⁴¹⁾.

AntiZikavirusIgMantibodycaptureenzyme-linked immunosorbent assay (Zika MAC-ELISA) is intended for use in detecting antibodies that the body makes to fight a Zika virus infection⁽⁴²⁾. It is used on blood in acute phase specimens, >4 days after onset of illness⁽⁴³⁾. Due to serological cross-reactivity between flaviviruses, an IgM positive result in a dengue or Zika IgM ELISA test should be considered indicative of a recent flavivirus infection.

Plaque-reduction neutralization tests (PRNT) can be performed to measure virus-specific neutralizing antibodies and may be able to determine the cause of primary flavivirus infection⁽⁴³⁾.

The structure of Zika virus is similar to other known flavivirus structures except for the ~10 amino acids that surround the Asn154 glycosylation site found in each of the 180 envelope glycoproteins that make up the icosahedral shell. The carbohydrate moiety associated with this residue, recognizable in the cryo-EM electron density, may function as an attachment site of the virus to host cells. This region varies not only among Zika virus strains but also in other flaviviruses and suggests that changes in this region influence virus transmission and disease⁽⁴⁴⁾.

PREVENTION

The risk for acquiring mosquito-borne Zika virus in areas with active transmission depends on

con neuronas en apoptosis focal. En contraste, las neuronas bien diferenciadas de los ganglios basales y las regiones límbicas, así como las células primitivas en la matriz germinal, no parecían estar afectadas. La zona subventricular y la sustancia blanca demostraron pérdida severa de volumen con rarefacción axonal extensa e infiltración por macrófagos. Las más altas cargas virales de ZIKV fueron encontradas en el cerebro fetal, con importantes cargas virales en la placenta, membranas fetales y cordón umbilical.

Por medio de diagnóstico por imágenes (tomografía computada y resonancia magnética) se ha hallado daño cerebral severo en la mayoría de 23 niños con infección congénita probablemente asociada con el virus zika. Las características más comunes fueron calcificaciones cerebrales en la unión entre la sustancia blanca cortical y subcortical, asociadas a malformaciones del desarrollo cortical, a menudo con un patrón girial simplificado y predominio de paquigiria o polimicrogria en los lóbulos frontales. Adicionalmente se ha hallado agrandamiento de la cisterna magna, anomalías del cuerpo calloso (hipoplasia o hipogenesia), ventriculomegalia, retraso de la mielinización e hipoplasia del cerebelo y del tronco encefálico⁽³⁹⁾.

Los CDC han actualizado una guía provisional para proporcionar asesoría preconcepcional después de una posible exposición al virus zika. Esta guía está basada en opinión de expertos, la información limitada sobre virus zika y el conocimiento de los riesgos para otras infecciones virales en el período periconceptual⁽⁴⁰⁾.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad por virus zika a menudo puede ser diagnosticada por la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), mediante la detección del ARN del genoma viral en suero, orina, semen. Debido a que la viremia disminuye con el tiempo, un RT-PCR negativo obtenido 5 a 7 días después del inicio de los síntomas no excluye la infección por flavivirus y se debe realizar la prueba serológica. Los kits comerciales para detección del virus zika son todavía impredecibles.

El diagnóstico por laboratorio es difícil debido a la baja viremia y a la reactividad cruzada de anticuerpos contra el virus zika con otros flavi-



the duration and extent of exposure to infected mosquitoes and the steps taken to prevent mosquito bites.

There is no vaccine or treatment available for the virus.

The World Health Organization has issued preventive measures in compromised regions consisting in wearing clothes (preferably light-colored) that cover as much of the body as possible; using physical barriers such as screens, closed doors and windows, and sleeping under mosquito nets. Spraying of insecticides should be carried out and use of larvicides to treat large water containers.

As a safety measure, the U.S. Food and Drug Administration recommends the deferral of individuals from donating blood if they have been to areas with active Zika virus transmission⁽⁴⁵⁾.

People infected with Zika, chikungunya, or dengue virus should be protected from further mosquito exposure during the first few days of illness to prevent other mosquitoes from becoming infected and reduce the risk of local transmission.

Prevention measures for women of reproductive age are read further down.

And men who were in Zika areas should use condoms to prevent sexual transmission of the virus, especially with pregnant women⁽⁴⁶⁾.

Although there are no reports of transmission of Zika virus from infected patients to health care personnel or other patients, minimizing exposures to body fluids is important to reduce the possibility of such transmission. CDC recommends Standard Precautions in all health care settings to protect both health care personnel and patients from infection with Zika virus as well as from blood-borne pathogens (e.g., human immunodeficiency virus [HIV] and hepatitis C virus [HCV])⁽⁴⁷⁾. Because of the potential for exposure to large volumes of body fluids during the labor and delivery process and the sometimes unpredictable and fast-paced nature of obstetrical care, the use of Standard Precautions in these settings is essential to prevent possible transmission of Zika virus from patients to health care personnel⁽¹³⁾. The goals of Standard Precautions include: 1) Preventing con-

virus (incluyendo dengue), que requieren confirmación por pruebas de neutralización; esto hace difícil la confirmación serológica rápida⁽⁴¹⁾.

El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (Zika MAC-ELISA) de captura de anticuerpos IgM anti-zika está diseñado para uso en la detección de anticuerpos que el cuerpo produce para combatir una infección por virus zika⁽⁴²⁾. Se utiliza en la sangre de muestras de la fase aguda, es decir, más de cuatro días después del inicio de la enfermedad⁽⁴³⁾. Debido a reactividad cruzada serológica entre los flavivirus, un resultado ELISA positivo de IgM para dengue o zika debe considerarse indicativo de una infección reciente por flavivirus.

Se puede realizar pruebas de neutralización de reducción de la placa (PRNT) para valorar anticuerpos neutralizantes específicos del virus, que pueden determinar la causa primaria de la infección por flavivirus⁽⁴³⁾.

La estructura del virus zika es similar a otras estructuras de flavivirus conocidos, excepto los ~ 10 aminoácidos que rodean el sitio de glicosilación Asn154 encontrado en cada una de las 180 glicoproteínas de envoltura que componen la cáscara icosaédrica. El medio de hidratos de carbono asociado con este residuo, reconocible en la densidad del electrón crio-EM, puede funcionar como un sitio de fijación del virus a las células del huésped. Esta región varía no solo entre las cepas del virus zika sino también en otros flavivirus y sugiere que los cambios en esta región influyen en la transmisión del virus y la enfermedad⁽⁴⁴⁾.

PREVENCIÓN

El riesgo de contraer el virus zika por mosquitos en áreas con transmisión activa depende de la duración y el grado de exposición a los mosquitos infectados y las medidas adoptadas para prevenir las picaduras de dichos mosquitos.

Como no se dispone de una vacuna o de tratamiento contra la enfermedad viral, la Organización Mundial de la Salud ha emitido medidas preventivas en las regiones comprometidas, que consisten en usar ropa (preferiblemente de color claro) que cubran todo el cuerpo hasta donde sea posible, usar barreras físicas tales como pantallas metálicas, cerrar las puertas y venta-



tact between a patient's body fluids and health care personnel's mucous membranes (including conjunctivae), skin, and clothing; 2) Preventing health care personnel from carrying potentially infectious material from one patient to another; and, 3) Avoiding unnecessary exposure to contaminated sharp implements.

Anesthesia providers in the labor and delivery setting should adhere to Standard Precautions and wear sterile gloves and a surgical mask when placing a catheter or administering intrathecal injections; additional personal protective equipment (PPE) should be worn based on anticipated exposure to body fluids. Patient body fluids also should not come into direct contact with health care personnel clothing or footwear. When performing procedures including vaginal deliveries, manual placenta removal, bimanual uterine massage, and repair of vaginal lacerations, PPE should include impermeable gowns and knee-high impermeable shoe covers. Clothing, skin, and mucous membrane protections should be maintained for procedures performed in operating room settings. Health care providers should use soap and water or alcohol-based products (gels, rinses, foams), at a minimum, before and after a patient contact and after removing PPE, including gloves⁽¹³⁾.

As transmission of Zika to the fetus has been documented in all stages of pregnancy, the World Health Organization recently declared Zika virus a public health emergency of international concern⁽⁴⁸⁾. Similarly, the United Nations (UN) High Commissioner for Human Rights recently called for countries with the Zika virus to make sexual and reproductive health counseling available to women and to uphold their right to terminate pregnancies⁽⁴⁹⁾. Additionally, the UN Human Rights Committee has previously declared that access to safe, medically indicated abortion is a human right⁽⁵⁰⁾. Therapeutic abortion for Zika virus infection in early pregnancy has been considered in many countries, but it has not been accepted by the Ministry of Health in Peru.

What has been acknowledged a virtually unprecedented in the annals of public health, the government of El Salvador – a country with one of the most stringent antiabortion laws in the world – advised women to avoid having babies for at least the next two years⁽¹²⁾. The secretary of the Puerto Rico Department of Health has also advised wom-

nas y dormir bajo mosquiteros. Se debe realizar pulverización con insecticidas y uso de larvicidas para el tratamiento de recipientes con agua.

Como medida de seguridad, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos recomienda aplazar la donación de sangre si las personas han estado en zonas con transmisión activa del virus zika⁽⁴⁵⁾.

Las personas infectadas con virus zika, chikungunya o dengue, durante los primeros días de enfermedad no deben exponerse más al mosquito, para evitar que otros mosquitos se infecten y así reducir el riesgo de transmisión local.

Se puede leer más abajo las medidas de prevención en mujeres en edad reproductiva.

Y los hombres que han estado en zonas de zika deben usar condones para prevenir la transmisión sexual del virus, especialmente al tener relaciones con mujeres embarazadas⁽⁴⁶⁾.

Aunque no hay informe alguno sobre transmisión del virus zika de pacientes infectados al personal de salud u otros pacientes, es importante reducir al mínimo la exposición a fluidos corporales, para disminuir la posibilidad de dicha transmisión. El CDC recomienda Precauciones Estándar en todos los entornos de atención médica, para proteger al personal de salud y los pacientes de la infección con el virus zika así como de patógenos transmitidos por la sangre (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y virus de la hepatitis C [VHC])⁽⁴⁷⁾. Debido a la potencial exposición a grandes volúmenes de líquidos corporales durante el trabajo de parto y el parto y la naturaleza a veces impredecible y vertiginosa de la atención obstétrica, el uso de las Precauciones Estándar en estos entornos es esencial para prevenir la posible transmisión del virus zika de pacientes al personal sanitario⁽¹³⁾. Las metas de las Precauciones Estándar incluyen: 1) evitar el contacto entre los líquidos corporales del paciente y las membranas mucosas (incluyendo la conjuntiva), piel y ropa del personal de salud; 2) prevención del personal de salud de llevar material potencialmente infeccioso de un paciente a otro; y, 3) evitar la exposición innecesaria a instrumentos afilados contaminados.

Lo anestesiólogos deben adherirse a las Precauciones Estándar en el trabajo de parto y parto y usar guantes estériles y mascarilla quirúrgica



en to consider delaying their pregnancies. But infertility experts know that may not be a realistic option for couples who have already struggled for years to conceive, and for women 35 years or older and currently in infertility treatments⁽⁵¹⁾.

PREVENTION OF SEXUAL TRANSMISSION OF ZIKA VIRUS

Zika virus is primarily transmitted through the bite of infected *Aedes* species mosquitoes. However, Zika virus can be sexually transmitted from a man to his sex partners, both by vaginal and rectal intercourse; and now attention to the idea that sexual transmission would be more important than mosquito transmission is considered.

Transmission of Zika virus is of particular concern during pregnancy⁽⁵²⁾. The first documented case of sexual transmission of Zika virus in USA was in 2008. As of March 18, 2016, there are a total of six confirmed cases of sexual transmission in the United States associated with this outbreak. Other cases of sexual transmission have occurred in other countries and there have been two reports of replication-competent Zika virus isolated from semen at least 2 weeks after onset of illness; blood plasma specimens tested negative for Zika virus by reverse transcription--polymerase chain reaction (RT-PCR)⁽⁵³⁾. There is one case of confirmed sexual transmission in Peru.

The duration of persistence of infectious Zika virus in semen remains unknown. Sexual transmission of Zika virus from infected women to their sex partners has not been reported.

CDC issued interim guidance for the prevention of sexual transmission of Zika virus include recommendations to men who have traveled to or reside in areas with active Zika virus transmission to use a condom with their female or male sex partners (vaginal intercourse, anal intercourse, or fellatio)⁽⁵³⁾. These recommendations of consistently and correctly use condoms during sex also apply to their pregnant sex partners or abstain from sex for the duration of the pregnancy. This course would be the best way to avoid adverse fetal effects when Zika virus is contracted during pregnancy. Couples who do not desire pregnancy should use available strategies to prevent unintended pregnancy, including use of the most effective contraceptive methods. Condom use should be encouraged aside to contraception.

al colocar un catéter o administrar inyecciones intratecales; se debe usar equipo adicional de protección personal (EPP) anticipándose a una exposición a líquidos corporales. Los líquidos del cuerpo del paciente tampoco deben entrar en contacto directo con la ropa y calzado del personal médico. Cuando se realice procedimientos que incluyan el parto vaginal, extracción manual de placenta, masaje uterino bimanual y reparación de laceraciones vaginales, el EPP debe incluir batas y cubiertas impermeables que cubran los zapatos y hasta la rodilla. La protección de la ropa, piel y membranas mucosas debería mantenerse para procedimientos realizados en la sala de operaciones. Los prestadores de salud deberían utilizar agua y jabón o productos a base de alcohol (geles, enjuagues, espumas), como mínimo, antes y después del contacto con un paciente y después de quitar el EPP, incluyendo los guantes⁽¹³⁾.

Como se ha documentado la transmisión de zika al feto en todas las etapas del embarazo, la Organización Mundial de la Salud declaró recientemente al virus zika como una emergencia de salud pública de preocupación internacional⁽⁴⁸⁾. Del mismo modo, el Alto Comisionado de las Naciones Unidas (ONU) para los Derechos Humanos ha recomendado a los países con virus zika hacer consejería sobre salud sexual y reproductiva a las mujeres y sobre su derecho a interrumpir el embarazo⁽⁴⁹⁾. Además, el Comité de Derechos Humanos de la ONU había previamente declarado que el acceso al aborto seguro y médicamente indicado es un derecho humano⁽⁵⁰⁾. El aborto terapéutico para la infección por el virus zika en el embarazo temprano ha sido considerado en muchos países, pero no ha sido aceptado por el Ministerio de Salud en el Perú.

Lo que se ha señalado como una práctica sin precedentes en los anales de la salud pública, el gobierno de El Salvador, un país con una de las leyes antiaborto más estrictas en el mundo, ha aconsejado a las mujeres evitar tener bebés en por lo menos los próximos dos años⁽¹²⁾. El Secretario del Departamento de Salud de Puerto Rico también ha aconsejado a las mujeres considerar postergar sus embarazos. Pero los expertos en infertilidad saben que esta puede no ser una opción realista para las parejas que ya han luchado por años para lograr concebir, y especialmente si la mujer tiene 35 años o más y actualmente se encuentra en tratamiento por infertilidad⁽⁵¹⁾.



At present, Zika virus testing for the assessment of risk for sexual transmission is of uncertain value. Zika virus testing is recommended for persons who have had possible sexual exposure to Zika virus and develop signs or symptoms consistent with Zika virus disease. A pregnant woman with possible sexual exposure to Zika virus should be tested if either she or her male partner developed symptoms consistent with Zika virus disease⁽⁴¹⁾.

CDC urges health care providers to report cases of suspected sexual transmission of Zika virus to local and state health departments.

PREVENTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

The following is an updated guidance of the Society for Maternal-Fetal Medicine and The American College of Obstetricians and Gynecologists for care of women of reproductive age⁽⁵⁴⁾.

Society for Maternal – Fetal Medicine and The American College of Obstetricians and Gynecologists Summary of Updated Guidance:

- Women diagnosed with ZIKV disease should wait at least 8 weeks after symptom onset to attempt pregnancy. Men diagnosed with ZIKV disease should wait at least 6 months after symptom onset to attempt pregnancy. Asymptomatic women and men with possible exposure to ZIKV should wait at least 8 weeks after exposure before attempting pregnancy.
- Consideration of amniocentesis has been removed from the CDC recommended testing algorithm. A decision regarding amniocentesis should be individualized for each clinical scenario on a case by case basis as with other congenital infections.
- Prevention of unintended pregnancies in the context of a ZIKV outbreak is especially important as an approach to reducing the likelihood of congenital infections.
- Adherence to Standard Precautions is necessary to protect health care providers and patients in labor and delivery settings from transmission of ZIKV. The appropriate use of personal protective equipment is important for all health care providers to minimize the risk of transmission of infectious pathogens

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN SEXUAL DEL VIRUS ZIKA

El virus zika se transmite principalmente por la picadura de mosquitos infectados de las especies *Aedes*. Sin embargo, este virus puede ser transmitido sexualmente de un hombre a sus parejas sexuales, tanto por coito vaginal como rectal; y ahora se considera que la transmisión sexual sería más importante que la transmisión por el mosquito.

La transmisión del virus zika es de particular preocupación durante el embarazo⁽⁵²⁾. El primer caso documentado de transmisión sexual del virus zika en Estados Unidos fue en 2008. Hasta el 18 de marzo de 2016, había un total de seis casos de transmisión sexual confirmados en los Estados Unidos. En otros países se han producido casos de transmisión sexual y ha habido dos informes de virus zika aislado del semen por lo menos dos semanas después del inicio de la enfermedad; las muestras de sangre fueron negativas para virus zika por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR)⁽⁵³⁾. Hay un caso de transmisión sexual confirmado en Perú.

La duración de la persistencia del virus zika infeccioso en semen sigue siendo desconocida. No se ha comunicado la transmisión sexual del virus zika de mujeres infectadas a sus parejas sexuales.

El CDC ha emitido directrices provisionales para la prevención de la transmisión sexual del virus zika que incluyen recomendaciones para que los hombres que han viajado a o residen en zonas con transmisión activa de virus zika usen condón con sus parejas de sexo femenino o masculino (coito vaginal, coito anal o felación)⁽⁵³⁾. Estas recomendaciones del uso del condón de manera consistente y correcta durante el sexo también se aplica a sus parejas embarazadas, o si no abstenerse de tener sexo durante todo el embarazo. Este curso sería la mejor manera de evitar efectos fetales adversos cuando se contrae el virus zika durante el embarazo. Las parejas que no desean embarazo deben usar estrategias disponibles para prevenir un embarazo no deseado, como los métodos anticonceptivos más eficaces. Se recomienda el empleo del preservativo además de la anticoncepción.



through exposure to blood and body fluids. There is no evidence that contact precautions or respiratory isolation of ZIKV infected patients is warranted.

- CDC established the U.S. Zika Pregnancy Registry and is collaborating with state, tribal, local, and territorial health departments to collect information about ZIKV infection during pregnancy and congenital ZIKV infection. Obstetrician-gynecologists and other health care providers are asked to report laboratory-confirmed cases of ZIKV to their state, tribal, local, or territorial health department and should notify state, tribal, local, or territorial health department staff or CDC registry staff of adverse events.
- CDC maintains a 24/7 clinical consultation service for health care providers evaluating and caring for pregnant women and infants with possible ZIKV infection. Call CDC's Zika Pregnancy Hotline for Healthcare Providers at 770-488-7100 or e-mail zikamch@cdc.gov for any concerns related to clinical management.
- ZIKV testing is performed at the CDC Arbovirus Diagnostic Laboratory and a few state health departments. Contact your state health department (ACOG members only) to facilitate testing using this list provided by CDC.

The International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO Working Group for the Prevention of Unsafe Abortion (2016) has outlined an initiative to contribute to the reduction of unplanned pregnancies and newborns with malformations in 10 Latin America countries at risk for infection by the Zika virus. The intervention will consist of further information on the effectiveness to prevent pregnancy and the side effects of different contraceptive methods, including methods of long duration; it will motivate and train providers in the practice of insertion and removal of intrauterine devices (IUDs) and subdermal implants; and will place these methods accessible to the population of women in selected public health services. It aims to reduce the risk of unsafe abortion among pregnant women who acquire the infection through counseling on the risks and access to legal interruption of pregnancy in countries where it is permitted by law.

En la actualidad, el realizar pruebas de virus zika para evaluar el riesgo de transmisión sexual es de valor incierto. Se recomienda pruebas del virus zika a las personas que han tenido posible exposición sexual al virus y que desarrollan signos o síntomas compatibles con la enfermedad. Se debería solicitar exámenes en una mujer embarazada con posible exposición sexual al virus zika si ella o su pareja masculina desarrollaran síntomas compatibles con enfermedad del virus zika⁽⁴¹⁾.

Los CDC instan a los proveedores de salud que reporten los casos de presunta transmisión sexual por el virus zika a los departamentos de salud locales y estatales.

PREVENCIÓN EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA

La siguiente es una guía actualizada de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos para la atención de las mujeres en edad reproductiva⁽⁵⁴⁾.

Resumen actualizado sobre orientación de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos:

- Las mujeres diagnosticadas con la enfermedad ZIKV deben esperar al menos 8 semanas después del inicio de los síntomas para intentar embarazar. Los hombres diagnosticados con enfermedad ZIKV deben esperar al menos 6 meses después del inicio de los síntomas para intentar el embarazo. Las mujeres y hombres asintomáticos y con posible exposición al ZIKV deben esperar al menos 8 semanas después de la exposición antes de intentar un embarazo.
- Se ha eliminado la recomendación del algoritmo de los CDC de realizar amniocentesis para análisis. La decisión de amniocentesis debe ser individualizada para cada escenario clínico en una base de caso por caso, como con otras infecciones congénitas.
- Es particularmente importante la prevención de embarazos no deseados en el contexto de un brote de ZIKV como enfoque para reducir la probabilidad de infecciones congénitas.



In our region, the Committee on Sexual and Reproductive Rights of the Latin American Federation of Societies of Obstetricians and Gynecologists - FLASOG supports the Declaration of a Zika virus public health emergency by the World Health Organization, but expresses great concern to declarations of several Governments in the region that advise women to avoid getting pregnant until better understanding and control of the virus is achieved (eg. Colombia: to delay pregnancy for 6-8 months; El Salvador: to delay pregnancy until the year 2018; Jamaica: to delay for 6-12 months). Taking into account that in our region more than half of pregnancies are not desired/sought after and there is a high rate of sexual violence/abuse, the recommendations of Governments to postpone pregnancies without expanding access to contraception and safe abortion are not reasonable. The poorest and most vulnerable women of our region have more possibility of being infected by the conditions of inequality in which they live and are less likely to have access to sex education, contraception and safe abortion services. In this statement, FLASOG calls upon the Governments of the region so that this global crisis be the opportunity for reducing inequality within and between countries (Objective 10 of Sustainable Development), because without the elimination of inequalities the agenda of sustainable development will not move forward⁽⁵⁵⁾.

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR WOMEN UNDERGOING FERTILITY TREATMENT

No instances of Zika virus transmission during fertility treatment have been documented, but transmission through donated gametes or embryos is theoretically possible, given that Zika virus can be present in semen, and sexual transmission has occurred⁽³⁰⁾. The Food and Drug Administration (FDA) has developed guidance for donated tissues in the context of a Zika virus outbreak, including donated sperm, oocytes, and embryos⁽⁵⁶⁾. Professional organizations recommend recipients be informed and counseled about potential risks before use of the donated tissue⁽⁵⁷⁾.

TREATMENT

Symptoms of Zika infection last for 4-7 days and are self-limiting. Neurological and autoimmune complications are rare. So far, there is no spe-

- Es necesaria la adherencia a las Precauciones Estándar para proteger a los proveedores de salud y a las pacientes en ambientes de trabajo de parto y parto de la transmisión del ZIKV. El uso apropiado de equipos de protección personal es importante para todos los proveedores de salud de manera de minimizar el riesgo de transmisión de patógenos infecciosos por exposición a sangre y fluidos corporales. No existe evidencia que las precauciones de contacto o aislamiento respiratorio de los pacientes infectados por ZIKV proporcionen garantía.
- Los CDC han establecido el Registro de Embarazo y Zika de los Estados Unidos y está colaborando con los departamentos de salud estatales, tribales, locales y territoriales para recopilar información sobre la infección por ZIKV durante el embarazo y la infección congénita por ZIKV. Se solicita a los obstetras-ginecólogos y otros profesionales de salud que informen sobre los casos confirmados por laboratorio de ZIKV a su departamento de salud estatal, tribal, local o territorial y que deben notificar al personal del departamento de salud estatal, tribal, local o territorial o al personal de registro de eventos adversos de los CDC.
- Los CDC mantienen un servicio de consulta clínica de 24/7 para prestadores de salud que evalúan y atienden a mujeres embarazadas y niños con posible infección por ZIKV. Llame a la Línea Roja de Zika en el Embarazo de los CDC para Proveedores de Cuidado de la Salud al 770-488-7100 o por correo electrónico a zikamch@cdc.gov para cualquier inquietud relacionada con el manejo clínico.
- Se realiza pruebas de ZIKV en el Laboratorio de Diagnóstico de Arbovirus de los CDC y en algunos departamentos de salud de los Estados. Contacte con su departamento estatal de salud (solo miembros ACOG) para facilitarle las pruebas usadas en la lista proporcionada por los CDC.

El grupo de trabajo de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia - FIGO para la Prevención del Aborto (2016) ha esbozado una iniciativa para contribuir a la reducción de embarazos no planeados y recién nacidos con malformaciones en 10 países de América Latina con riesgo de infección por el virus zika. La intervención consistirá en obtener más información



cific antiviral treatment or effective vaccine, so it's giving priority symptomatic and supportive treatment for the acute phase and make an early diagnosis of atypical and severe forms⁽⁵⁸⁾.

Recommendations include getting plenty of rest, drinking enough fluids to prevent dehydration, treat pain and fever with acetaminophen or paracetamol, do not take aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) until dengue can be ruled out to reduce the risk of bleeding⁽⁵⁹⁾.

ZIKA IN PERU

Until April 15, 2016 only five cases of confirmed imported cases were reported in Peru. On April 16, the first case of Zika virus sexual transmission was reported in La Molina, Lima (there is no *Aedes aegypti* in this area) by the Ministry of Health⁽⁶⁰⁾. The virus was detected in semen of a man returning from Venezuela who infected his wife; his parents who had traveled with him also gave positive for Zika virus. And there is a pregnant woman who acquired Zika virus disease in the jungle frontier between Peru and Colombia and is now in Lima for perinatal surveillance. More cases would have been encountered in the past few weeks.

Aedes aegypti is currently being surveyed by ovitraps (oviposition traps) in 392 districts in 20 Regions. The vector is found mainly in the mountain area, the jungle, and both the northern and central Peruvian coast. Zika virus ARN genoma detection in serum, urine, semen by RT-PCR is currently done at the Peruvian Instituto Nacional de Salud and diagnosis by ELISA assay is performed in several regions.

Infection with Zika virus is known to be asymptomatic in three fourth of patients. Women with 12-weeks pregnancies who develop fever and exanthema are considered of high risk for microcephaly.

Surveillance of cases of both Guillain Barré and pregnant women has been implemented as well as a fluxogram for cases of microcephaly.

There is a recommendation to people returning from infected areas to abstain from going to Peruvian areas where the vector exists in order to decrease the probability of propagation of the

sobre la efectividad para prevenir el embarazo y los efectos secundarios de los diferentes métodos anticonceptivos, incluidos los métodos de larga duración; motivará y entrenará a los proveedores en la práctica de inserción y extracción de dispositivos intrauterinos (DIU) y de implantes subdérmicos; y hará que estos métodos sean accesibles a la población de mujeres en servicios de salud pública seleccionados. Esta iniciativa tiene como objetivo reducir el riesgo de aborto inseguro en las mujeres embarazadas que adquieren la infección, por medio de consejería sobre los riesgos y el acceso a la interrupción legal del embarazo en países donde está permitido por la ley.

Por otro lado, el Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología - FLASOG se ha adherido a la Declaración de emergencia por el virus del zika de la Organización Mundial de la Salud, pero manifiesta gran preocupación ante las declaratorias de varios gobiernos de la región que han aconsejado a las mujeres evitar quedar embarazadas hasta que se comprenda y controle mejor el virus (p. ej., Colombia: posponer el embarazo de 6 a 8 meses; El Salvador: posponerlo hasta el año 2018; Jamaica: posponerlo de 6 a 12 meses). Teniendo en cuenta que en nuestra región más de la mitad de las gestaciones no son deseadas/buscadas y hay un alto índice de violencia/abuso sexual, las recomendaciones de los gobiernos para posponer los embarazos sin ampliar el acceso a la anticoncepción y al aborto seguro no son razonables. Las mujeres más pobres y vulnerables de nuestra región tienen más posibilidad de infectarse por las condiciones de inequidad en que viven y es menos probable que tengan acceso a educación sexual, métodos anticonceptivos y servicios de aborto seguro. En esta Declaración, FLASOG exhorta a los gobiernos de la región para que esta crisis global sea la oportunidad para reducir la desigualdad en y entre los países (Objetivo 10 de Desarrollo Sostenible), pues sin la eliminación de las desigualdades, no se avanzará en el desarrollo sostenible⁽⁵⁵⁾.

CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LAS MUJERES SOMETIDAS A TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD

No se documentado algún caso de transmisión del virus zika durante el tratamiento de infertilidad, pero es teóricamente posible la trans-



disease. Condoms are provided in Peruvian airports to persons returning from Zika infected areas to be used for at least eight weeks, estimated life-time of the virus in our body.

Most probably Peru will not be most affected by Zika virus disease, but preventive measures have been opportunely taken by the Ministry of Health. Surveillance should continue because even though the disease now seems to slow down in Brazil, and problems will start just in the summer season in the southern USA, we still do not know if ZIKV outbreak will have seasonal re-appearance and to what extent.

LATEST NEWS ON ZIKA

When this review paper was going to press, the following were the latest news on Zika.

The most important infectious diseases (ID) story for early 2016 is the exploding epidemic of Zika, with widespread penetration in Central and South America, Mexico, and the Caribbean. The epidemic has had substantial consequences in Brazil, where more than 1.5 million cases of Zika infection have occurred⁽⁶¹⁾. By April 11, 2016, the National Library of Medicine had indexed more than 500 Zika-related articles, the CDC had published more than 10 guidance documents, and New York City had a 6-point Zika plan.

According to the Ministry of Health, the number of confirmed and suspected cases of microcephaly in Brazil associated with the Zika virus was down to 4 759 in the week through May 7, hundreds less than more than 5 200 suspected in late March. As doctors and Brazilian health officials find that some suspected cases of microcephaly are not the disorder, the total number of confirmed cases in Brazil stands at 1 326. A further 3 433 cases are still being investigated. Most of the cases in Brazil remain focused in the country's northeast, where 1 190 cases have been confirmed⁽⁶²⁾.

According to the CDC statement, a total of 279 pregnant women have tested positive for Zika in either the U.S. or its territories. Within the U.S., 49 percent of the 157 infected pregnant women reported feeling symptomatic. Of the 122 infected pregnant women in the U.S. territories, 66 percent reported clinical symptoms. In addition to the CDC's report, the World Health Organi-

misión a través de la donación de gametos o embriones, dado que el virus zika puede estar presente en el semen, y que han ocurrido casos de transmisión sexual⁽³⁰⁾. La Administración para Alimentos y Medicamentos (FDA) ha desarrollado guías para los tejidos donados en el contexto de un brote del virus zika, incluyendo la donación de esperma, óvulos y embriones⁽⁵⁶⁾. Las organizaciones profesionales recomiendan que los receptores deben ser informados y asesorados sobre los riesgos potenciales, antes de utilizar el tejido donado⁽⁵⁷⁾.

TRATAMIENTO

Los síntomas duran 4 a 7 días y se autolimitan. Las complicaciones neurológicas y autoinmunes son raras. Hasta ahora, no existe tratamiento antiviral específico o una vacuna eficaz, así que se da prioridad al tratamiento sintomático y de apoyo para la fase aguda, así como hacer un diagnóstico precoz de las formas atípicas y graves⁽⁵⁸⁾.

Las recomendaciones incluyen descansar bastante, beber suficientes líquidos para evitar la deshidratación, tratar el dolor y la fiebre con acetaminofén o paracetamol, no tomar aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) hasta que se excluya el dengue, de manera de reducir el riesgo de sangrado⁽⁵⁹⁾.

ZIKA EN EL PERÚ

Hasta el 15 de abril de 2016 solamente cinco casos de casos importados confirmados fueron registrados en Perú. El 16 de abril se comunicó el primer caso de transmisión sexual del virus zika en La Molina, Lima (no existe *Aedes aegypti* en esta zona), por el Ministerio de Salud⁽⁶⁰⁾. El virus fue detectado en el semen de un hombre que regresaba de Venezuela, quien infectó a su esposa; sus padres, que habían viajado con él, también dieron positivo para el virus zika. Y hay una mujer embarazada que adquirió la enfermedad del virus zika en la frontera de la selva peruana con Colombia y ahora está en Lima para la vigilancia perinatal. Otros casos de zika habrían sido encontrados en las últimas semanas.

Se conoce que la infección por el virus zika es asintomática en tres cuartas partes de los pacientes. Las mujeres con embarazos de 12 semanas que desarrollan fiebre y exantema son consideradas de alto riesgo para microcefalia.



zation announced that the same strain of virus that is currently being spread across the Americas has also infected 7 500 people in Cape Verde, a small island off the coast of West Africa⁽⁶³⁾.

Although the Zika epidemic is on the decline in certain countries, such as Brazil, Colombia, and Cape Verde, the number of cases imported into Europe from the American continent is clearly on the increase. However, at this stage of the research, the risk for an epidemic seems small. It is highly likely that there will be a few autochthonous cases, like there were last year with the chikungunya virus⁽⁶⁴⁾.

Following reporting mucocutaneous findings and course in an adult with Zika virus infection, the researchers suggest that a detailed awareness of mucocutaneous findings associated with Zika virus infection will support its early recognition and will facilitate elimination of Zika infection from consideration for concerned patients who present with other, more common erythematous eruptions⁽⁶⁵⁾.

Resistance of mosquitoes to insecticides and the logistics of identifying and eliminating mosquito breeding sites in large urban centers present challenges to mosquito control. Novel approaches such as the release of genetically modified mosquitoes to reduce local populations of *A. aegypti* are being explored and could decrease the transmission of ZIKV and perhaps some other arboviruses. However, the possibility that additional mosquito species, such as *Aedes albopictus*, could act as vectors for ZIKV warrants additional consideration for the design of vector control strategies⁽⁶⁶⁾.

Diagnostic testing for Zika virus infection can be accomplished using molecular and serologic methods. Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) is the preferred test for Zika virus infection because it can be performed rapidly and is highly specific. However, in most patients, Zika virus RNA is unlikely to be detected in serum after the first week of illness. Recent reports using adaptations of previously published methods suggest that Zika virus RNA can be detected in urine for at least 2 weeks after onset of symptoms⁽⁶⁷⁾. The CDC interim guidance recommends Zika virus rRT-PCR testing of urine collected less than 14 days after symptom onset, along with testing of patient-matched se-

Se ha implementado la búsqueda de casos de Guillain Barré y de gestantes, y un flujograma para los casos de microcefalia.

Existe una recomendación de que las personas que regresan de zonas infectadas deben abstenerse de ir a las zonas peruanas donde el vector existe, de manera de disminuir la probabilidad de propagación de la enfermedad. Se está proporcionando condones en los aeropuertos peruanos a las personas que regresan de áreas infectadas por zika, a ser usados por al menos ocho semanas, lo que se estima es el tiempo de vida del virus en nuestro cuerpo.

El *Aedes aegypti* actualmente es vigilado por ovitrampas (trampas de oviposición) en 392 distritos de 20 regiones. El vector se encuentra principalmente en la zona de montaña, la selva y la costa peruana norte y central. Se detecta actualmente el ARN del genoma del virus zika en suero, orina, semen por RT-PCR en el Instituto Nacional de Salud del Perú y se realiza el diagnóstico mediante pruebas de ELISA en varias regiones del país.

Probablemente el Perú no será muy afectado por la enfermedad por virus de zika, pero el Ministerio de Salud ha tomado medidas preventivas oportunamente. La vigilancia debe continuar porque, aunque la enfermedad parece disminuir en el Brasil y mas bien los problemas derivados recién empezarán en el verano en el sur de los EE UU, aún no sabemos si los brotes del virus zika tendrán reaparición estacional y en qué grado.

ÚLTIMAS NOTICIAS SOBRE ZIKA

Cuando este artículo iba a ser remitido a la imprenta, se tuvo las siguientes últimas noticias sobre el virus zika.

La historia más importante sobre enfermedades infecciosas (ID) en los primeros meses de 2016 es el avance explosivo de la epidemia de zika que ha penetrado ampliamente en América Central, Sudamérica, México y El Caribe. La epidemia ha tenido consecuencias importantes en Brasil, con más de 1,5 millones de casos de infección por zika⁽⁶¹⁾. Hasta el 11 de abril de 2016, la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE UU había indexado más de 500 artículos sobre zika, el CDC había publicado más de 10 do-



rum samples, for the diagnosis of suspected Zika infection. If the PCR result is negative, serologic (IgM) testing should be performed. CDC recommendations for Zika virus testing of serum and other clinical specimens remain unchanged at this time.

In a French report of two cases of Zika infection, a complete ZIKV genome was sequenced from saliva samples obtained from Patient 1 and semen samples obtained from Patient 2. Only four mutations, all of them synonymous, differentiated the sequences of the two patients. The complete nucleotide coding sequences of ZIKV identified in these semen and saliva samples cluster together within the phylogenetic tree. These data support the hypothesis of sexual transmission (either oral or vaginal) of ZIKV from Patient 2 to Patient 1. The investigators could not rule out the possibility that transmission occurred not through semen but through other biologic fluids, such as pre-ejaculate secretions or saliva exchanged through deep kissing⁽⁶⁸⁾.

The length of time that Zika virus remains in semen is unknown⁽⁶⁹⁾. In a man with symptomatic Zika virus infection and who recovered in a few days, blood, urine, and semen samples were collected 2 weeks after diagnosis. Zika virus RNA loads were quantified. The RNA virus loads were 2.8 log₁₀ copies per mL in plasma, 3.1 in urine, and 8.6 in semen. The viral load in the semen was roughly 100 000 times that of his blood or urine more than 2 weeks after symptom onset. The reason for this difference is unknown and needs investigation⁽⁷⁰⁾. Zika virus RNA has been identified in breast milk, but attempts to culture the virus were unsuccessful⁽⁶⁹⁾.

Microcephaly, brain atrophy, ventricular enlargement, and intracranial calcifications have been reported in neonates who have tested positive for Zika virus infection. Ocular defects, scalp rugae, and joint contractures also have been reported in cases of suspected congenital Zika virus infection (ie, neonates with microcephaly for whom Zika virus testing had not been performed). In addition to transmission during pregnancy, peripartum transmission of Zika virus has been reported in two mother-newborn pairs during the 2013–2014 French Polynesian outbreak.

cumentos de orientación, y la ciudad de Nueva York tenía un plan de 6 puntos para zika.

De acuerdo al Ministerio de Salud de Brasil, el número de casos de microcefalia confirmados y sospechosos de asociación con el virus zika llegó a 4 759 hasta la semana del 7 de mayo, cientos menos de los más de 5 200 casos sospechosos en marzo. Como los médicos y funcionarios de salud brasileños encuentran que algunos casos sospechosos de microcefalia no se relacionan al zika, el número total de casos confirmados en Brasil se encuentra en 1 326. Pero, otros 3 433 casos aún están siendo investigados. La mayoría de los casos en Brasil se halló en el noreste del país, donde se ha confirmado 1 190 casos⁽⁶²⁾.

Según la declaración del CDC, un total de 279 mujeres embarazadas han sido positivas para zika en los Estados Unidos o sus territorios. Dentro de los Estados Unidos, 49 por ciento de las 157 gestantes infectadas fueron sintomáticas. De las 122 gestantes infectadas en los territorios de los Estados Unidos, 66 por ciento tuvieron síntomas. Además del informe de los CDC, la Organización Mundial de la Salud anunció que la misma cepa del virus que actualmente se extiende a través de las Américas también ha infectado a 7 500 personas en Cabo Verde, una pequeña isla de la costa oeste de África⁽⁶³⁾.

Aunque la epidemia de zika está disminuyendo en algunos países, como Brasil, Colombia, Cabo Verde, el número de casos importados a Europa desde el continente americano está en aumento. Sin embargo, en esta etapa de la investigación, el riesgo de una epidemia parece pequeño. Es muy probable que haya pocos casos autóctonos, como ocurrió el año pasado con el virus de chikungunya⁽⁶⁴⁾.

Después de reportes de hallazgos mucocutáneos en un adulto con infección por el virus zika, los investigadores sugieren que una atención detallada sobre hallazgos mucocutáneos asociados con infección por el virus zika permitirá su reconocimiento temprano y facilitará eliminar el considerar una infección de zika en pacientes que presentan otras erupciones eritematosas más comunes⁽⁶⁵⁾.

La resistencia de los mosquitos a los insecticidas y la logística de identificación y eliminación de los criaderos de mosquitos en grandes centros



There is no standard definition for fetal microcephaly; it may be suspected if the head circumference is more than 2 or 3 standard deviations below the mean for gestational age. In a recent study of microcephaly from causes other than Zika virus infection, prenatal ultrasound diagnosis of microcephaly at gestational ages ranging from 22 weeks to 38 weeks had a positive predictive value for neonatal microcephaly of about 57%. Other abnormalities that have been detected ultrasonographically in association with congenital Zika virus infections include corpus callosal and vermian dysgenesis, enlarged cisterna magna, severe unilateral ventriculomegaly, agenesis of the thalami, cataracts, and intraocular calcifications⁽⁶⁹⁾.

Considering different infection-rate scenarios (from 10 to 80%), possible overreporting (0% or 100%), and an uncertain baseline microcephaly rate (2 to 12 cases per 10 000 births), a strong association between the risk of microcephaly and infection risk in the first trimester and a negligible association in the second and third trimesters has been encountered, in keeping with the associations found in population-level estimates for French Polynesia. The baseline risk of microcephaly was low, approximately 2 per 10 000 births, but the estimated risk due to infection in the first trimester ranged from 0.88% (95% credible interval, 0.80 to 0.97), when an 80% overall ZIKV infection rate and 100% overreporting of microcephaly cases was assumed, to 13.2% (95% credible interval, 12.0 to 14.4), when a 10% ZIKV infection rate and no overreporting was considered⁽⁷¹⁾.

On 9 June 2016, the Ministry of Health of Peru reported there are 70 native and 14 imported cases of Zika virus in our country. The National Health Emergency Operative Committee for Prevention and Control of Zika has been activated in order to prevent the spread of the virus in places that show active transmission as Jaén, Yurimaguas, Zarumilla, Tocache and Pucallpa⁽⁷²⁾.

And for June 15, 2016, 75 cases of Zika, 38 of them in pregnant women, were reported in Jaen, Cajamarca, in the North Andes of Peru. The rapid spread of the Zika virus in Peru has led the Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia Editorial Committee to publish a symposium on the infection by Zika virus in Peru in the next issue of the journal.

urbanos representan actualmente retos para el control de los mosquitos. Se explora nuevas estrategias, como la liberación de mosquitos modificados genéticamente para reducir las poblaciones locales de *A. aegypti*, lo que podría disminuir la transmisión de ZIKV y quizás de algunos otros arbovirus. Sin embargo, la posibilidad de que otras especies de mosquitos, tales como el *Aedes albopictus*, puedan actuar como vectores de ZIKV garantiza considerar el diseño de otras estrategias para controlar el vector⁽⁶⁶⁾.

La transcripción inversa de la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (rRT-PCR) es la prueba preferida para la infección por el virus zika, porque puede realizarse rápidamente y es altamente específica. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes es poco probable detectar en sangre el ARN del virus zika después de la primera semana de la enfermedad. Mediante adaptaciones de métodos previamente publicados, los informes recientes sugieren que el ARN del virus zika puede ser detectado en orina durante al menos 2 semanas después del inicio de los síntomas⁽⁶⁷⁾. La dirección provisional de la CDC recomienda la prueba rRT-PCR para virus zika en orina recogida a menos de 14 días después del inicio de los síntomas, al mismo tiempo que las pruebas en sangre, para el diagnóstico de sospecha de infección zika. Si el PCR es negativo, se realizará la prueba serológica (IgM). Las recomendaciones del CDC para la prueba de suero del virus zika y otras muestras clínicas permanecen inalteradas al momento.

En un informe francés de dos casos de infección de zika, se secuenció un genoma completo de ZIKV en muestras de saliva obtenidas de muestras del Paciente 1 y de muestras de semen de un Paciente 2. Con solo cuatro mutaciones, todas ellas sinónimas, se diferenciaron las secuencias en los dos pacientes. Las secuencias de codificación del nucleótido completo del ZIKV identificadas en estas muestras de semen y saliva se agruparon juntas en el árbol filogenético. Estos datos apoyan la hipótesis de transmisión sexual (ya sea oral o vaginal) del ZIKV del Paciente 2 al Paciente 1. Los investigadores no pudieron descartar la posibilidad de que la transmisión no podría haber ocurrido por medio del semen sino a través de otros fluidos biológicos, tales como las secreciones pre-eyaculación o la saliva intercambiada a través de besos profundos⁽⁶⁸⁾.



REFERENCES

1. Stein RA. Zika: where it has been, where it is going, and how to stop it. *Int J Clin Pract*. 2016;70(3):182-5.
2. Woolhouse M, Scott F, Hudson Z et al. Human viruses: discovery and emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367:2864-71.
3. World Health Organization. Media centre. Zika virus. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>.
4. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008 Aug;14:1232-9. doi: 10.3201/eid1408.080287.
5. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, del Carmen Castillo SL. Phylogeny of Zika virus in western hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016 May;22(5):933-5. doi: 10.3201/eid2205.160065.
6. Attar N. Zika virus circulates in new regions. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Feb;14(2):62. doi: 10.1038/nrmicro.2015.28.
7. Musso D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1887. doi: 10.3201/eid2110.151125.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregnant women advised to consider postponing travel to areas where Zika virus transmission is ongoing. January 16, 2016. <http://www.acog.org/About-ACOG/Announcements/Pregnant-Women-Advised-to-Consider-Travel-to-Areas-where-Zika-Virus-Transmission-is-Ongoing>.
9. Ramsey L. The untreatable Zika virus just reached another island nation – here's a map of all the places it has spread so far. *Business Insider UK*. <http://uk.businessinsider.com/zika-virus-local-transmission-cases-2016-1>.
10. Diario La Tercera. Encuentran en Chile mosquito que transmite virus del Zika. Nacional. 18 de abril del 2016. <http://www.latercera.com/noticia/nacional/2016/04/680-677107-9-encuentran-en-chile-mosquito-que-transmite-virus-del-zika.shtml>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus. Transmission & risks. <http://www.cdc.gov/zika/transmission/>.
12. Adeler J. Zika virus is no Ebola, but neither was Ebola. *Yahoo*

Se desconoce el tiempo en que puede perdurar el virus zika en el semen⁽⁶⁹⁾. En un hombre con infección sintomática por el virus zika y que se recuperó en pocos días, se recolectaron muestras de sangre, orina y semen 2 semanas después del diagnóstico. Se cuantificó la carga de ARN del virus zika. Las cargas de ARN viral fueron 2·8 log₁₀ copias por mL en el plasma, 3·1 en orina y 8·6 en semen. La carga viral en el semen fue aproximadamente 100 000 veces la de sangre u orina más de 2 semanas después del inicio de los síntomas. La razón de esta diferencia es desconocida y necesita más investigación⁽⁷⁰⁾. Se ha identificado el virus zika en la leche materna, pero las tentativas de cultivar el virus no han tenido éxito⁽⁶⁹⁾.

De acuerdo a la comunicación de investigadores de los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE UU, se ha hallado microcefalia, atrofia cerebral y agrandamiento ventricular, calcificaciones intracraneales en los recién nacidos que han sido positivos para infección por el virus zika. También se ha informado sobre defectos oculares, arrugas del cuero cabelludo y contracturas de las articulaciones en casos sospechosos de infección congénita por el virus zika (es decir, en los recién nacidos con microcefalia en quienes no se había realizado pruebas para virus zika). Además de la transmisión durante el embarazo, se ha comunicado la transmisión periparto del virus zika en dos pares de madre-recién nacido durante el brote 2013-2014 en la Polinesia Francesa.

No existe una definición estándar para la microcefalia fetal; se puede sospechar si la circunferencia craneana es mayor de 2 o 3 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional. En un estudio reciente de microcefalia ocasionada por otras causas fuera de la infección por virus zika, el diagnóstico ecográfico prenatal de microcefalia a la edad gestacional entre 22 y 38 semanas tuvo un valor predictivo positivo de microcefalia neonatal de alrededor de 57%. Otras anomalías detectadas por ecografía asociadas con infección por el virus zika son la disgenesia del cuerpo calloso y del vermis, agrandamiento de la cisterna magna, ventriculomegalia unilateral severa, agenesia de los tálamos, cataratas y calcificaciones intraoculares⁽⁶⁹⁾.



- News. <http://news.yahoo.com/zika-virus-isno-ebola--but-neither-was-ebola-150806565.html#>.
13. Olson CK, Iwamoto M, Perkins KM, Polen KND, Hageman J, Meaney-Delman D, et al. Preventing transmission of Zika virus in labor and delivery settings through implementation of standard precautions-United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016 Mar 25;65(11):290-2. doi: 10.15585/mmwr.mm6511e3.
 14. Huerta E. El sika, nueva enfermedad de transmisión sexual. *Diario El Comercio*. Ciencias. Lunes 30 de abril del 2016:pag 32.
 15. Fink JLW. 'Don't get pregnant to avoid Zika-linked microcephaly': will it work? *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*. http://www.medscape.com/viewarticle/859389?nlid=100904_904&src=WNL_mdplsfeat_160301_mscpedit_obgy&uac=61711SJ&spon=16&impID=1007629&faf=1.
 16. Boadle A. Birth defects linked to Zika virus still rising in Brazil. *Reuters Health Information*. <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-brazil-idUSKCN0UZ02R>.
 17. Herskovitz J. First U.S. Zika virus transmission reported, attributed to sex. <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-idUSKCN0VB145> (accessed February 3, 2016).
 18. McCarthy M. Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. 2016 Feb 4;352:i720. doi: 10.1136/bmj.i720.
 19. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, Kwit N, Mead P. Male-to-male sexual transmission of Zika virus - Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:372-374. DOI:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6514a3>.
 20. Faye O, Freire CC, Iamarino A, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2636.
 21. Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MU, German M, Creatore MI, Kulkarni MA, et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet*. 2016 Jan 23;387(10016):335-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00080-5.
 22. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1531-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
 23. Hughes S. Zika virus now linked to autoimmune neurologic conditions. *American Academy of Neurology 2016 Annual Meeting*, April 20, 2016. <http://www.medscape.com/viewarticle/861811>.
 24. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects - Reviewing the evidence for causality. *NEJM*. April 13, 2016. DOI: 10.1056/NEJMs1604338. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs1604338>.
 25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NINDS Guillain-Barré syndrome Information Page. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/gbs/gbs.htm>.
- Teniendo en cuenta diferentes escenarios de probabilidad de tasa de infección (de 10 a 80%) o un posible exceso al reportar (0% o 100%) y una tasa inicial incierta de microcefalia (2 a 12 casos por 10 000 nacidos), se ha hallado una fuerte asociación entre el riesgo de microcefalia y el riesgo de infección en el primer trimestre y una asociación insignificante en el segundo y tercer trimestres, en consonancia con las asociaciones encontradas en estimados de la población de la Polinesia Francesa. El riesgo basal de microcefalia fue baja, aproximadamente 2 por cada 10 000 nacimientos, pero el riesgo estimado debido a infección en el primer trimestre varió entre 0,88% (intervalo de credibilidad de 95% 0,80 a 0,97) -cuando se asumió una tasa global de 80% de infección por ZIKV y 100% de sobrerreporte de los casos de microcefalia- y 13,2% (IC95% 12,0 a 14,4), cuando se consideró una tasa de infección por ZIKV de 10% y ningún exceso de reporte⁽⁷¹⁾.
- El día 9 de junio de 2016, el Ministro de Salud del Perú informó a la prensa que hay al momento 70 casos autóctonos de zika en el Perú y 14 casos importados, por lo que ha activado el Comité Operativo de Emergencia Nacional de Salud para Prevención y Control de zika con el fin de evitar la propagación del virus en localidades que presentan transmisión activa como Jaén, Yurimaguas, Zaramilla, Tocache y Pucallpa⁽⁷²⁾.
- Y para el 15 de junio de 2016, solo en Jaén, Cajamarca, en los Andes al norte del Perú, se reportó 75 casos de zika, 38 de ellos en gestantes. La rápida propagación del virus zika en el Perú ha ocasionado que el Comité Editorial de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia haya decidido publicar en el próximo número un simposio dedicado a la infección por virus zika en el Perú.



26. Zika: Colombia reportó 3 muertes relacionadas con el virus. Perú 21, 5 de febrero del 2016. http://peru21.pe/mundo/zika-colombia-reporto-3-muertes-relacionadas-virus-2238335?utm_source=peru21&utm_medium=mailing&utm_campaign=newsletter_2016_02_05_4.
27. Steenhuisen J. Brazilian scientists find new Zika-linked brain disease in adults. Reuters. <http://in.reuters.com/article/health-zika-brain-idINKCNOX8071>.
28. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb 17. pii: S1473-3099(16)00095-5. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
29. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374:951-8. 2016 Mar 10;374(10):951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
30. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Feb 19;65(6):159-60. doi: 10.15585/mmwr.mm6506e1.
31. Cauchemez M, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–2015: a retrospective study. *Lancet*. P 2016 Mar 15. pii: S0140-6736(16)00651-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00651-6.
32. Brasil P, Pereira JP, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *N Engl J Med*. Published online March 4, 2016.
33. Yahoo News. New study 'strongest' proof Zika causes Guillain-Barre Syndrome: WHO. <https://www.yahoo.com/news/study-strongest-proof-zika-causes-guillain-barre-syndrome-160124183.html?ref=gs>.
34. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, Gonçalves Holanda de Oliveira WT, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy—Brazil, 2015. *OB/GYN & Women's Health*. CDC Morbidity and Mortality weekly Report. <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6509e2.htm>.
35. Hazin AN, Poretti A, Souza Cruz DDC, Tenorio M, van der Linden A, et al; for the Microcephaly Epidemic Research Group. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *NEJM*. April 6, 2016. DOI: 10.1056/NEJMc1603617.
36. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Williams C, Galang RR, Iyengar P, et al. Zika virus infection among US pregnant travelers—August 2015–February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar 4;65(8):211-4. doi: 10.15585/mmwr.mm6508e1.
37. Steehuisen J. Zika mystery deepens with evidence of nerve cell infections. Reuters. April 06, 2016. <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-nerves-insight-idUSKCN0X22TP>.
38. Driggers RW, Ho C-Y, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *NEJM*. March 30, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1601824. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601824>.
39. Vasco Aragao MF, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Ramos Coeli R, Rocha MA, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly. *BMJ*. 2016;353(i1901).
40. Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A, et al. Update: interim guidance for health care providers caring for women of reproductive age with possible Zika virus exposure—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Apr 1;65(12):315-22. doi: 10.15585/mmwr.mm6512e2.
41. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Coarant C, Dupont-Rouzeyrol D. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jan;21(1):84-6. doi: 10.3201/eid2101.140894.
42. Centers for Disease Control and Prevention. New CDC laboratory test for Zika virus authorized for emergency use by FDA. <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0226-laboratory-test-for-zika-virus.html>.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Memorandum Feb 7, 2016. Revised diagnosing testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf>.
44. Sihori D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, Kuhn RJ. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*. 31 Mar 2016. DOI: 10.1126/science.aaf5316.
45. U.S. Food and Drug Administration. FDA issues recommendations to reduce the risk for Zika virus blood transmission in the United States. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm486359.htm>.



46. Stobbe M. CDC:Men who were in Zika areas should use condoms. *Abc News*. <http://abcnews.go.com/Health/wireStory/cdc-men-zika-areas-condoms-36740092>.
47. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. <http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html>.
48. Gupta P. Zika crisis highlights worldwide gaps in reproductive care. *OB/GYN & Women's Health*. March 16, 2016. <http://www.medscape.com/viewarticle/860221>.
49. United Nations Human Rights Office of the High Commissioner. Upholding women's human rights essential to Zika response - Zeid. *News Release*. February 5, 2016. <http://www.ohchr.org/EN/NewsEvents/Pages/DisplayNews.aspx?NewsID=17014&LangID=E> Accessed March 7, 2016.
50. United Nations Human Rights Office of the High Commissioner. Peru compensates woman in historic UN Human Rights abortion case. *News Release*. January 18, 2016. <http://www.ohchr.org/EN/NewsEvents/Pages/PeruAbortionCompensation.aspx> Accessed March 7, 2016.
51. Fink JLW. Infertility treatment in the age of Zika. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*, April 21, 2016. http://www.medscape.com/viewarticle/862017?nlid=104136_904&src=WNL_mdplsfeat_160426_mscpedit_obgy&uac=61711SJ&spon=16&impID=1075085&faf=1.
52. Oster AM, Russell K, Stryker JE, Friedman A, Kachur RE, Petersen EE, et al. Update: interim guidance for prevention of sexual transmission of Zika virus — United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016 Apr 1;65(12):323-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6512e3.
53. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis*. 2016 Apr;16(4):405. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00138-9.
54. Society for Maternal – Fetal Medicine and The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory: Updated interim guidance for care of women of reproductive age during a Zika virus outbreak. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak>.
55. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Declaración del Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología sobre la emergencia por el virus del Zika. Panamá, 8 de febrero de 2016. <http://www.flasog.org/wp-content/uploads/2016/02/Comunicado-Virus-Zika-8-de-Feb-2016.pdf>.
56. Food and Drug Administration. Donor screening recommendations to reduce the risk of transmission of Zika virus by human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2016. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM488582.pdf>.
57. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine/Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):47-62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.037.
58. Barrera-Cruz A, Díaz-Ramos RD, López-Morales AB, Grajales-Muñiz C, Viniestra-Osorio A, Zaldívar-Cervera JA, Arriaga-Dávila JJ. [Technical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Zika virus infection]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016 Mar-Apr;54(2):211-24.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus. Symptoms, diagnosis, & treatment. <http://www.cdc.gov/zika/symptoms/>.
60. Diario El Comercio. Detectan el primer caso autóctono de zika por transmisión sexual. Año 176, N° 89.299; pag 17. Lima, domingo 17 de abril del 2016.
61. Bartlett JG. Infectious diseases outlook for 2016: John Bartlett's predictions. *Medscape Infectious Diseases*. Zika virus epidemic. [file:///D:/A%20Word/Journals/RPGO/A%20RPGO%202016/RPGO%2062\(2\)/Para%20Editorial/Zika/Infectious%20Diseases%20Outlook%20for%202016.html](file:///D:/A%20Word/Journals/RPGO/A%20RPGO%202016/RPGO%2062(2)/Para%20Editorial/Zika/Infectious%20Diseases%20Outlook%20for%202016.html).
62. Medscape OB/GYN & Women's Health. Brazil says Zika-linked microcephaly cases fall to 4,759. http://www.medscape.com/viewarticle/863206?nlid=105287_2043&src=WNL_mdpls-news_160520_mscpedit_obgy&uac=61711SJ&spon=16&impID=1103469&faf=1.
63. Heller S. Number of Zika cases in the U.S. increases dramatically, CDC says. *Yahoo news*. <https://www.yahoo.com/news/number-zika-cases-u-increases-00000591.html>.
64. Lecrubier A. Should Europe be worried about Zika virus this summer? *Medscape Medical News*. <http://www.medscape.com/viewarticle/862791>.



65. Derrington SM, Cellura AP, McDermott LE, Gubitosi T, Sonstegard AM, Chen S, Garg A. Mucocutaneous findings and course in an adult with Zika virus infection. *JAMA Dermatol*. Published online May 11, 2016. doi:10.1001/jamadermatol.2016.1433.
66. Stamm LV. Zika virus in the Americas. An obscure arbovirus comes callin. *JAMA Dermatol*. Published online May 11, 2016. doi:10.1001/jamadermatol.2016.1499.
67. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Interim guidance for Zika virus testing of urine – United States, 2016. <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6518e1.htm>.
68. D'Ortenzio E, Matherson S, de Lamballetie X, Hubert B, Piorowski G, Maquart M, Descamps D, Damond F, Yazdanpanah Y, Leparc-Goffart I. Evidence of sexual transmission of Zika virus. Correspondence. *NEJM*. April 13, 2016. DOI: 10.1056/NEJMc1604449.
69. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, Oduyebo T, Ellington SR, Petersen EE, Fischer M, Jamieson DJ. Zika virus and pregnancy: what obstetric health care providers need to know. *Obstet Gynecol*: April 2016;127(4):642–8. doi:10.1097/AOG.0000000000001378.
70. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, Izapet J, Martin-Blondel G. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? Correspondence. *Lancet Infect Dis*. March 3, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00138-9).
71. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the risk of microcephaly. *NEJM*. May 25, 2016DOI: 10.1056/NEJMp1605367.
72. Ministerio de Salud Perú. Sala de Prensa. Minsa activa el Comité Operativo de Emergencia Nacional de Salud para Prevención y Control de Zika. 9 de junio del 2016. <http://www.minsa.gob.pe/?op=51¬a=18548>.